

Résumé des Présentations Scientifiques de l'AFMBD

Anémie de Blackfan-Diamond (ABD)

2019/2020/2021

Dr Thierry Leblanc – Hématologue pédiatrique Hôpital Robert Debré

Médecin référent pour l'ABD

Pr Lydie Da Costa –Généticienne Hôpital Robert Debré

**Pr Pierre-Emmanuel Gleizes – Centre de Biologie Intégrative CNRS de
Toulouse**

**Pr Marcel Hibert – Faculté de pharmacie de Strasbourg, directeur du
Laboratoire d'Innovation Thérapeutique (LIT) 1997-2017.**

Généralités :

L'anémie de Blackfan-Diamond est une maladie rare (mais pas une maladie orpheline). L'ABD a été rattachée au Centre de Référence d'Aplasia Médullaire depuis 2017, ce qui lui donne accès à un droit opposable à consulter dans le Centre de Référence par rapport à la Sécurité Sociale.

Les Maladies rares (qui atteignent un français sur 20) sont organisées en filières (au nombre de 23), celle qui concerne l'ABD est la MaRIH (Maladies rares en Immuno-Hématologie), avec différents Centres labellisés.

Il existe actuellement deux registres comptabilisant les patients atteints de l'ABD :

- Le registre français (OFBAD) répertorie 417 patients en France depuis 1995, il y a environ 7 à 10 nouveaux patients répertoriés en plus chaque année.
- Le registre RIME a l'avantage d'être établi selon toutes les données légales, il est conforme au Règlement Général sur la Protection des Données (RGPD), ce qui représente une force. Ce centre de référence possède beaucoup d'argent et a un financement qui est pérenne. Il représente, pour l'instant, un doublon vis-à-vis du registre de patient (OFBAD), mais il sera plus sûr à terme.

L'ABD est une érythroblastopénie pure (défaut de production de globules rouges par la moelle osseuse avec absence ou déficit sévère des érythroblastes) congénitale, associée à des mutations hétérozygotes dans des gènes codant des protéines ribosomiques.

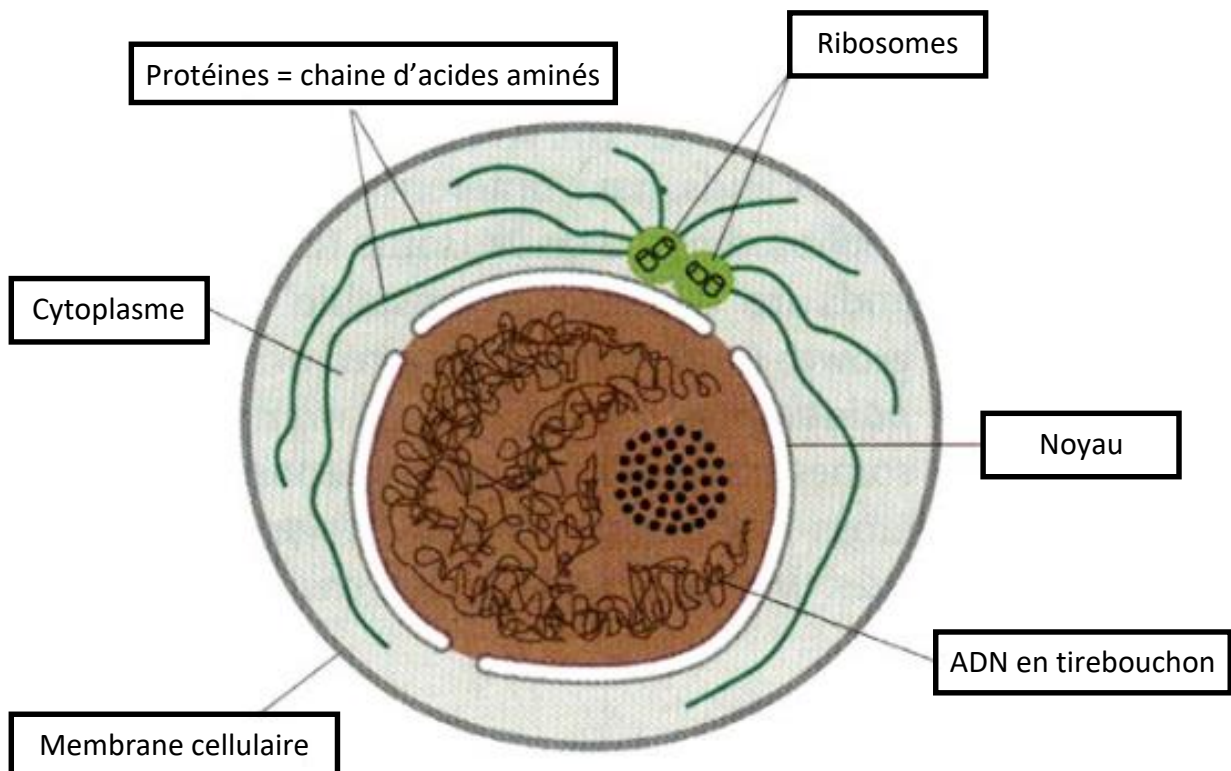
C'est une maladie du ribosome (lien mis en évidence en 2006) avec défaut de synthèse des protéines (en l'occurrence l'hémoglobine) par les ribosomes, qui s'exprime particulièrement dans les globules rouges. On serait en droit de se demander pourquoi l'atteinte ribosomale ne s'exprime pas dans les autres cellules et donc dans les autres tissus du corps, l'explication est

probablement à trouver dans le fait que les globules rouges représentent une très grande proportion des cellules d'un adulte, ce qui explique que l'anémie puisse être le signe prédominant. Notre moelle osseuse produit 2 millions de globules rouges par seconde, soit 200 milliards par jour !

L'anémie apparaît dans les semaines qui suivent la naissance. Des malformations associées, très diverses dans leur localisation et leur sévérité, existent dans plus de 40% des cas. Elles concernent le plus souvent la face (fente palatine, palais ogival, aspect pseudo-turnérien du cou, microphthalmie.), les membres (pouce implanté bas, phalange surnuméraire, bifide, autres malformations de l'axe radial, syndactylie), la sphère urogénitale, le cœur, la moelle épinière. La plupart des patients présentent un retard de croissance qui peut être aggravé par l'anémie chronique et les traitements. La petite taille est associée, selon une étude chinoise, au sexe féminin, au petit poids, aux malformations cardio-vasculaires, au génotype (RPL 1 ou RPS 26), à la prise de corticoïdes (si durée supérieure à 2 ans et/ou si posologie supérieure à 0.1mg/kg/jour). La Leucine, traitement anabolisant, améliore le retard de croissance, d'où la nécessité de consulter sans tarder un endocrinopédiatre.

Rappel de biologie cellulaire :

Structure et fonctionnement d'une cellule du corps humain :

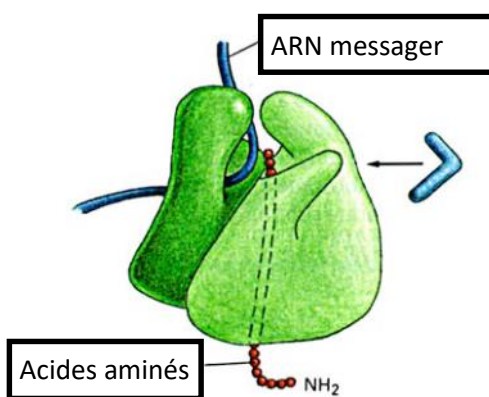


Une cellule = un noyau (en marron) + le cytoplasme (bleuté) dans lequel sont présents les ribosomes (en vert)

Le noyau contient le génome d'une cellule (ADN en tirebouchon sur le schéma), c'est-à-dire l'information nécessaire pour la fabrication des principaux outils cellulaires : les protéines.

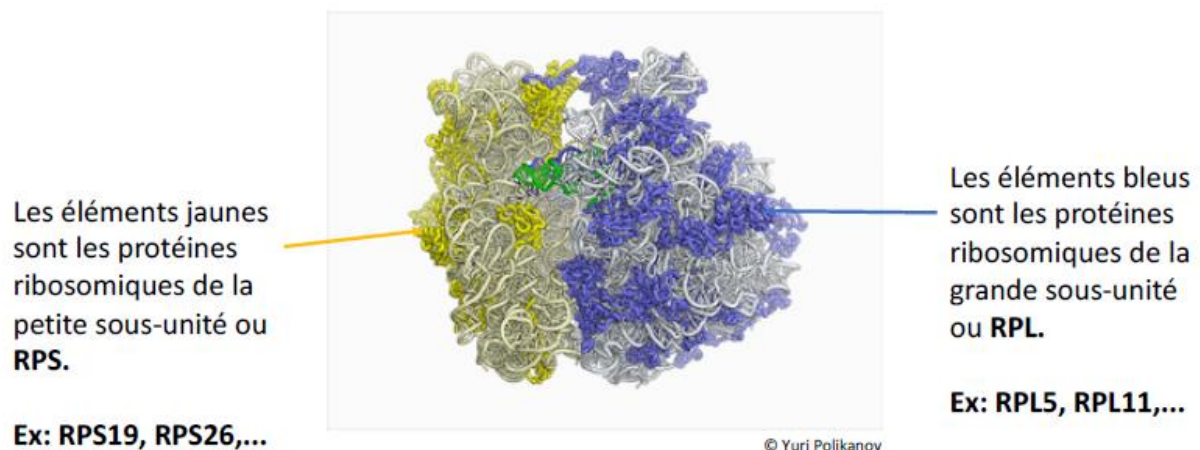
Le processus de fabrication d'une protéine commence par un phénomène que nous appelons « la transcription » : l'ADN du noyau « est lu » pour être transcrit en ARN dont certains contiennent un code pour fabriquer une protéine, ce sont les ARN messager (ARNm : le petit fil bleu sur le schéma ci-dessous). Cet ARN messager passe dans le cytoplasme de la cellule où, à son tour, il « est lu » par la petite sous-unité du ribosome (vert) permettant à la grande sous-unité du ribosome de produire une protéine par assemblage d'acides aminés (en rouge sur le schéma), c'est ce que nous appelons « la traduction ».

Une protéine est une chaîne de composants élémentaires : les acides aminés.



Protéine en cours de fabrication

Structure d'un Ribosome

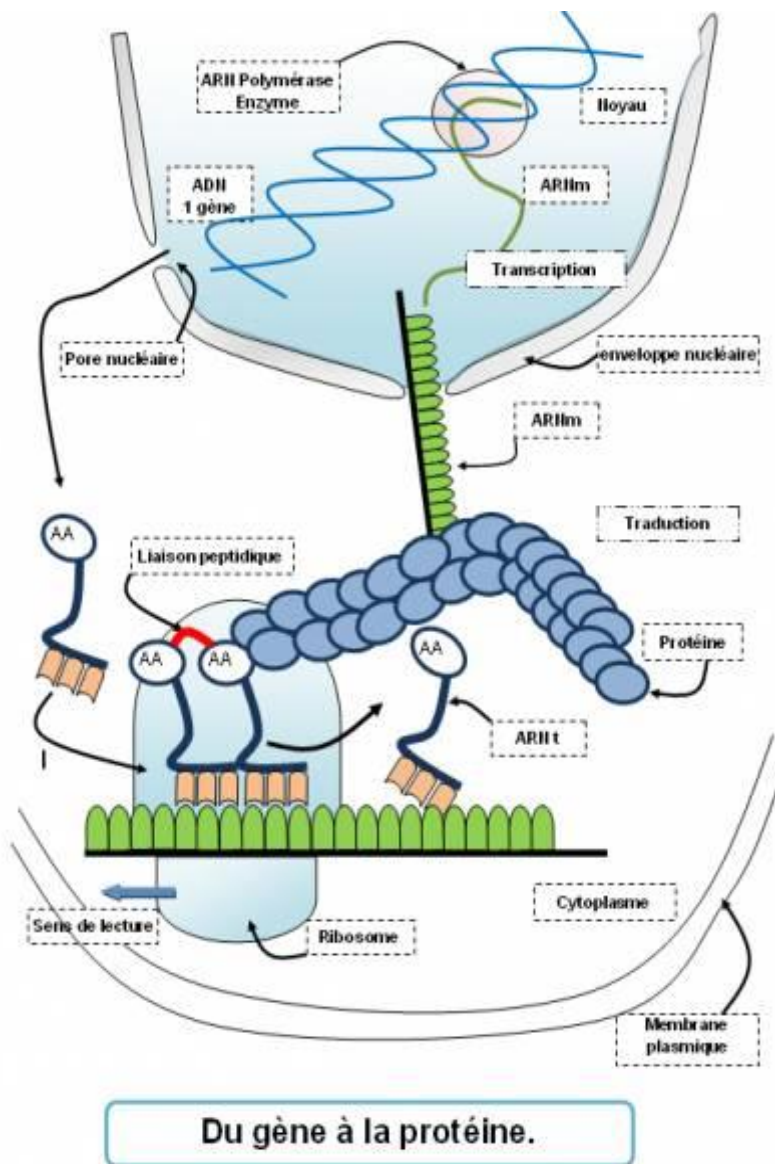


Les éléments jaunes sont les protéines ribosomiques de la petite sous-unité ou RPS. Ex: RPS19, RPS26,...

Les éléments bleus sont les protéines ribosomiques de la grande sous-unité ou RPL. Ex: RPL5, RPL11,...

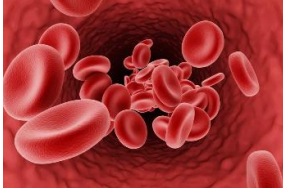
RPS pour Protéine Ribosomique de la petite sous-unité du ribosome (S comme Small)
 RPL pour Protéine Ribosomique de la grande sous-unité du ribosome (L comme Large)

1 ribosome humain = une petite sous-unité + une grande sous-unité = 4 ARN (en gris) + 80 protéines (jaune et bleu), soit 84 molécules / Nombre = 5 à 10 millions de ribosomes dans chaque cellule de notre corps. Il y a une diversité d'assemblages entre ces 80 protéines et les 4 molécules d'ARN. Dans l'ABD, il peut manquer des protéines et/ou l'assemblage de l'ARN ribosomique (en gris) et des Protéines ribosomiques (en jaune et bleu) se fait mal



Un concept nouveau est celui de « Ribosomes spécialisés ». Chaque type de ribosome favorise la production particulière d'une protéine et nous avons une variété de ribosomes selon les tissus. Un des objectifs de la recherche est de retrouver des ARN messagers sous ou sur-représentés et voir ce que l'on peut faire pour cibler, modifier chimiquement les ARN et améliorer l'état des patients.

Pour ce qui concerne l'ABD, une protéine qui n'est pas suffisamment fabriquée est l'hémoglobine (Hb) : composant du globule rouge qui fixe l'oxygène du sang au niveau des poumons, pour aller le transporter jusqu'aux différents tissus de l'organisme et ainsi permettre leur bonne oxygénation et leur bon fonctionnement.



Globules Rouges dans un vaisseau sanguin

L'ABD est une maladie génétique (maladie autosomique dominante, avec donc 50% de risque de transmettre la maladie). Le premier gène responsable, celui du RPS 19, a été trouvé en 1999. Il y a actuellement une vingtaine de gènes mutés répertoriés :

- RPS 19 dans 25 à 30% des cas
- RPL 5 dans 7 à 12%
- RPS 26 dans 7 à 9%
- RPL 11 dans 5 à 7%
- Grandes Délétions dans 20% des cas
- 20% des patients n'ont pas encore de gène répertorié

Chiffres parus dans la revue [blood®](#) 10 SEPTEMBER 2020 | VOLUME 136, NUMBER 11

Cependant le diagnostic de l'ABD n'est pas génétique, il est avant tout clinique. Connaître le gène ne va pas changer la prise en charge de l'enfant (sauf si une greffe de moelle osseuse est envisagée et, à l'avenir, pour la thérapie génique). Connaître la mutation est en revanche indispensable pour les DPI (Diagnostic Pré-Implantatoire) et DPN (Diagnostic Pré-Natal).

Quand le diagnostic génétique est demandé, il se fait en plusieurs étapes chronologiques si la mutation du gène responsable n'est pas trouvée :

- Etude par la technique NGS (séquençage haut débit nouvelle génération) : depuis 2016, on a gagné en rapidité. On étudie d'abord les 20 gènes connus par séquençage ciblé.
- Puis, si pas de mutation retrouvée : recherche de grande délétions : CGH / SNP
- Puis si négatif : on procède au séquençage non ciblé : étude de l'exome (partie des gènes qui sont exprimés pour synthétiser des protéines) en trio (parents et enfant(s) DBA) ou de l'ensemble du génome
- Enfin, on recherche des défauts structuraux : whole genome (séquençage du génome en entier)

C'est donc un processus encore lourd et long qui demande de la patience.

NB : Il peut exister un mosaïcisme germlinal : seules les cellules germinales d'un des parents sont atteintes par l'anomalie génétique. Il y a un cas démontré pour l'ABD.

Rappel : le corps est formé de **cellules somatiques** composant l'immense majorité des cellules du corps humain et de **cellules germinales** qui vont constituer les gamètes (ovocytes ou

spermatozoïdes) intervenant dans le processus de reproduction sexuée et transmettant à leur descendance le patrimoine génétique et donc aussi d'éventuelles mutations de gènes, contrairement aux cellules somatiques.

Ce qui est nouveau en 2021, c'est la corrélation faite entre le génotype et le phénotype : Il est observé que si la mutation touche un RPS, l'anémie est plus grave mais il y a moins de malformations associées. Et si elle touche un RPL, la forme hématologique est moins grave avec une meilleure réponse aux corticoïdes, mais il y a davantage de malformations associées.

Il existe actuellement des modèles animaux (poisson zèbre et souris génétiquement modifiés) pour le RPL 5 et RPS19.

La recherche fondamentale autour du Blackfan Diamond est très active en Europe. L'équipe de Pierre-Emmanuel Gleizes fait partie du nouveau Consortium du nom de RiboEurope. Ce programme a pour objet d'améliorer la recherche, le diagnostic et la prise en charge de la maladie, et de fédérer les registres de patients pour favoriser la recherche clinique.

Traitements :

Les corticoïdes :

Les corticoïdes sont le traitement de référence de l'ABD. C'est la seule maladie au monde pour laquelle les corticoïdes ont un effet avec une aussi petite dose. Le mécanisme d'action est encore mal compris.

60% des patients sont cortico-sensibles et 40% sont cortico-résistants.

Au sein de la population totale ABD : 40% des patients sont sous transfusion, 40% ont un traitement par corticoïdes, 20% sont en indépendance thérapeutique ou ont reçu une greffe de moelle osseuse.

Il n'y a pas de corrélation génétique établie.

Il y a 4 profils de réponse aux corticoïdes :

- Patients cortico-sensibles à dose homéopathique (posologie inférieure à 0.10mg/kg/j)
- Patients cortico-sensibles médiocres : la cortisone leur permet de se maintenir à la limite des 8g/dL d'Hémoglobine
- Patients cortico-dépendants à dose élevée
- Patients cortico-résistants

Le traitement est commencé avec 2mg/kg/j, avec un essai sur 30 jours pour voir s'il y a une efficacité, la réponse sur les réticulocytes est rapide (8 à 10 jours). L'objectif est ensuite de pouvoir baisser la dose en atteignant 0,15mg/kg/j. Dans l'enfance, il est conseillé de donner le traitement un jour sur deux. On peut tester les corticoïdes à partir de l'âge d'un an. La question qui peut se discuter est celle de l'arrêt des corticoïdes si l'on est arrivé à une toute petite dose, mais même une petite dose peut être efficace et son arrêt peut provoquer un risque de rechute.

Par contre, il y a un intérêt à arrêter les corticoïdes avant la puberté. Le risque d'un retard de croissance est faible tant que la croissance est infantile, mais il y a une nette altération de la croissance pubertaire avec les corticoïdes. Pour permettre la poussée de croissance pubertaire de se faire, on peut arrêter les corticoïdes durant 2 à 3 ans, en prenant le relai par les transfusions pendant ce temps-là, puis reprendre ensuite les corticoïdes.

Si un traitement par hormones de croissance est envisagé, il faut arrêter les corticoïdes.

Le consensus actuel préconise une posologie maximale de 0.3mg/kg/j et une posologie idéale inférieure à 0.15mg/kg/j.

Il est important de prévenir les effets secondaires.

Pour les patients cortico-sensibles, le traitement permet d'atteindre 12g/dL d'Hb. Certains répondent moins bien et n'atteignent que 9g/dL d'Hb avec 15mg/j de corticoïdes.

Pour les cortico-dépendants à dose trop élevée et les cortico-résistants, il faut passer aux transfusions itératives.

Chez l'adulte, on observe souvent une baisse de la sensibilité avec l'avancée en âge, qui nécessite d'augmenter les doses. Dans ce cas il peut être nécessaire de revenir aux transfusions pour éviter les effets secondaires de la cortisone.

Effets secondaires des corticoïdes :

- Troubles de la croissance : liés à la posologie des corticoïdes. La petite taille des patients peut être aussi due au facteur génétique, à l'anémie chronique, à la surcharge en fer. D'où la nécessité d'une consultation en endocrinopédiatrie pour l'enfant à partir de l'âge de 7 ans.
- Diminution du capital osseux, ostéoporose, même avec les petites doses de corticoïdes. Prévenir ce trouble par un apport en calcium (lait), en vitamine D, ne pas négliger l'activité physique, faire du sport. Traitement possible par Biphosphonates.
- Le risque d'infections n'est pas très établi. Un traitement antiviral est recommandé en cas de varicelle.
- Une insuffisance surrénale aigue. On peut se poser la question d'ajouter de l'hydrocortisone au traitement. En cas de stress important, il est bon de penser à augmenter les doses de corticoïdes.
- Syndrome métabolique chez les adultes : Le syndrome métabolique se caractérise par un tour de taille important (dû à l'excédent de graisse abdominale), une hypertension artérielle, une résistance aux effets de l'insuline (insulinorésistance) ou un diabète et des taux de cholestérol et d'autres lipides sanguins anormaux (dyslipidémie).
- Hypertension artérielle
- On observe souvent un petit appétit

Au niveau de l'alimentation, il n'y a pas de régime particulier à mettre en place et, sauf cas exceptionnel, la maladie n'a pas d'effets secondaires digestifs. Avec la cortisone, un régime pauvre en sel et en sucre ne doit pas être draconien... Pour les patients sous chélateurs, il n'est

pas nécessaire d'exclure les aliments riches en fer, par contre, les aliments enrichis en fer, comme les céréales du petit déjeuner sont déconseillés. Choisir des céréales bio.

Diverses situations peuvent amener à se poser la question d'un arrêt de la corticothérapie :

- Si la dose de cortisone prise est très faible, avec une numération-formule sanguine normale, sans augmentation du VGM (Volume Globulaire Moyen)
- Au cours de certaines périodes de la vie, comme la pré-adolescence pour favoriser la croissance et la grossesse
- Une perte d'efficacité du traitement
- Des effets secondaires trop importants, avec inversion de la balance bénéfices-risques
- Le choix du patient

La Leucine

On en parle depuis 2008. C'est un traitement anabolisant d'appoint qui peut favoriser la croissance. C'est plus un complément alimentaire qu'un médicament. Il y a peu de réponse sur l'hémoglobine. La Leucine est intéressante pour son action sur la croissance staturo-pondérale et permet une meilleure qualité de vie. Ce traitement n'est pas dangereux, il n'y a pas d'effets secondaires et est bien toléré. Le médicament est à faire préparer par un pharmacien et non à commander sur Internet...

La posologie est de 700mg/m², trois fois/jour

Il faut au moins trois mois de traitement.

Les transfusions

Le paramètre clé qui doit régir le rythme des transfusions est la qualité de vie.

Les indications pour la transfusion sont :

- Les 12 à 15 premiers mois de la vie
- Les patients cortico-résistants ou cortico-dépendants à une posologie trop élevée
- Les adultes qui ne supportent plus les corticoïdes

Dans cette anémie chronique, le seuil à fixer pour une transfusion est à 9g/dL d'Hémoglobine, alors que le seuil habituel dans d'autres causes d'anémie est à 7 à 8g/dL d'Hb.

Le rythme est de 4 à 12 transfusions par an, le plus souvent toutes les 4 semaines.

Les produits utilisés sont des concentrés de globules rouges phénotypés.

Pour l'adulte, il est bon de maintenir l'Hémoglobine à plus de 10g/dL.

Veiller à vacciner contre l'hépatite B, car il y a encore quelques transmissions.

Veiller aussi à réadapter le volume à la croissance, chez l'enfant.

Considérer le confort de vie est recevable, comme faire une transfusion un peu anticipée avant un départ en vacances.

Avant toute transfusion, il est nécessaire de faire une Recherche d'Agglutinines Irrégulières (RAI), par une prise de sang au maximum 72 heures avant la transfusion. Les agglutinines sont des anticorps anormaux ayant pour propriété de s'agglomérer sur les globules rouges et de les détruire. Les agglutinines sont dites irrégulières car elles sont synthétisées en réponse à la présence de globules rouges étrangers dans la circulation sanguine (lors d'une précédente transfusion) et qu'elles sont susceptibles d'attaquer et de détruire les globules rouges de la personne recevant la transfusion. S'il est constaté la présence d'agglutinines irrégulières à la prise de sang, la sélection de globules rouges à transfuser se fera de manière plus stricte pour éviter les accidents de transfusion.

En cas de perfusions itératives, la chélation est essentielle pour éviter une surcharge en fer dans l'organisme. En cas de surcharge en fer, les symptômes d'une hémochromatose sont un aspect gris de la peau, une atteinte hépatique avec cirrhose, une insuffisance cardiaque et des troubles du rythme, une atteinte endocrinienne par dépôts de fer au niveau des gonades, de la thyroïde, de la parathyroïde ou du pancréas (diabète), une arthropathie.

Tous les jours, l'organisme perd et fabrique normalement 1% de globules rouges.

Il est conseillé de faire faire le dosage de la Ferritine toujours par le **même** laboratoire d'analyses, **avant** la transfusion, en même temps que les RAI (Recherche d'Agglutinines Irrégulières). Celle-ci peut fluctuer en cas d'infection. Le dosage de ferritine est à faire tous les 3 mois... et même tous les mois.

Les patients ABD se surchargent davantage en fer, lors des transfusions, que dans les autres maladies du globule rouge.

Pour la chélation, deux traitements existent actuellement :

- Le Desféral : à dose de 30 à 50mg/kg/j donné 5j/7 par perfusion sous-cutanée, la nuit, sur 8 à 12h. Ce traitement n'est pas si lourd, au final, mais il y a un réel problème d'observance difficile chez les adolescents.
 - L'Exjade : posologie à 20mg/kg/j par comprimé pelliculé en une prise unique ou en deux prises pour une meilleure tolérance. La toxicité principale est une atteinte rénale réversible, à surveiller.
 - NB : Le Ferriprox est contre-indiqué chez le patient ABD car il provoque une agranulocytose dans 10% des cas, avec accidents sévères d'infections sévères.
- La chélation est à débiter précocement, à partir d'un dosage de Ferritine entre 500 et 1.000microgramme/l. La surcharge en fer peut être très précoce chez l'enfant ABD. Il faut adapter les doses en permanence, les augmenter par paliers, si besoin. Ne pas non plus surchélater et diminuer les doses quand on a éliminé le gros de la surcharge. Souvent, il y a une phase d'augmentation, puis de stagnation et enfin de diminution de la posologie. Classiquement, on dit qu'il faut arrêter la chélation si la ferritine est inférieure à 500, mais il vaut mieux faire un IRM pour vérifier s'il y a encore une surcharge présente au niveau du foie.

- L'idéal est que le patient (ou les parents dans le cas d'un enfant) tienne à jour un tableau Excel (modèle à trouver sur le site de l'AFMBD) avec les dates et les examens de surveillance, le patient peut aider à son suivi.
- On parle aussi de « patient expert » ou de « patient conseil ». Quand un patient explique à un autre patient le traitement, l'explication est souvent mieux retenue, intérêt pour les adolescents.
- Pour la surveillance du traitement, il faut vérifier :
 - L'efficacité : en faisant régulièrement le dosage du taux de ferritine, un IRM du foie et du cœur, des bilans endocriniens. La première IRM doit être faite dès que possible, sans anesthésie générale (5 à 6 ans) voir même sous anesthésie. Il faut être réactif et discuter une augmentation de la posologie tous les 3 mois, si la ferritine monte.
 - La toxicité : par la NFS, le bilan hépatique, le bilan rénal avec la clairance de la créatinine, un bilan ophtalmologique et auditif régulier. La toxicité de l'Exjade est exceptionnelle mais sévère, elle dépend d'un polymorphisme génétique. Pour la surveillance du foie, il faut une prise de sang toutes les semaines, au début du traitement. Surveiller aussi le bilan rénal en cherchant une augmentation de l'urée et de la créatinine, une protéinurie, une phosphorémie et faire régulièrement une échographie rénale à la recherche de lithiases. Une tubulopathie se manifeste par une diminution du phosphore. Il faut adapter régulièrement la posologie en fonction du niveau de fer et veiller à une hydratation abondante : 2 litres d'eau par jour pour un adulte
 - Il faut donc trouver un équilibre entre une hyperchélation (avec risques de toxicité du chélateur qui est d'autant plus sévère si la ferritine est basse) et une hypochélation.
 - Y a-t-il un risque pour les patients surchélatés ? Si la ferritine est inférieure à 500 ug/ml, il faut alors surveiller le coefficient de saturation de la transferrine et vérifier l'IRM pour voir s'il y a encore une surcharge tissulaire en fer. Se méfier de l'hypophosphorémie et des lithiases rénales (à surveiller par échographie rénale).

Les objectifs du traitement chélateur sont :

- Maintenir une ferritine entre 300 et 500 ug/L
- Que l'IRM soit normal

Au total, les questions à se poser, quand il y a transfusions sont :

- Le patient est-il suffisamment transfusé ? En veillant à maintenir l'Hb supérieure à 9gr
- Comment va le statut martial ? Surveiller l'évolution de la ferritine : la ferritine est à faire tous les mois et l'IRM tous les 18 à 24 mois.
- Examiner la tolérance du chélateur.
- Evaluer l'adhésion thérapeutique
- Adapter le traitement, voire discuter une association de médicaments. Si la ferritine est inférieure à 500-700 : baisser l'Exjade.

- Surveiller le retentissement clinique de l'hémochromatose. Vérifier s'il y a un hypogonadisme.
- Pour cela, il faut consulter un hématologue **tous les 4 mois**, en plus de l'hématologue vu en hôpital de jour chaque mois pour la transfusion, car ce n'est pas en hôpital de jour que le médecin a la capacité de vérifier tous les éléments du traitement.

Pour mieux comprendre :

Le traitement de la surcharge en fer est un « savant équilibre » entre le fait de bien chélater (c'est à dire donner des médicaments pour diminuer le taux de fer en excès) dès que le taux de ferritine est entre 500 et 1.000 microgramme et ne pas trop chélater (c'est à dire ne pas donner de trop grosses doses de médicament chélateur, car quand la ferritine baisse trop, il y a davantage d'effets secondaires du médicament). Tout est dans la balance entre les bénéfices et les risques de l'utilisation du médicament, c'est une notion très importante en médecine, au niveau pharmacologie. Dans notre situation, si la ferritine redescend sous 500ug, il faut diminuer la dose de médicament pour rester entre 300 et 500 et surtout ne pas descendre sous 300ug de ferritine, bien que ce soit dans les chiffres de normalité.

La greffe de moelle osseuse

Les allemands sont plus en avance que nous, en France. Mais il y a maintenant de plus en plus d'enfants greffés dans notre pays.

Indications :

- Patient non corticosensible +++ (corticorésistance primaire, corticodépendance à forte dose)
- Neutropénie sévère associée
- Surcharge en fer non contrôlable ou toxicité des chélateurs
- Evolution clonale vers une leucémie (dans ce cas, tout type de donneur est accepté)

L'âge médian de la greffe en 2021 est à 6,8 ans, avec 62% de donneurs issus de la fratrie (en 2019), en 2022 l'âge médian est passé à 5,5 ans, avec 2/3 des donneurs en intrafamilial. La greffe est souvent faite entre 5 et 10 ans, mais le consensus actuel est plutôt de la réaliser entre 3 et 5 ans. De toute manière, nous avons tout intérêt à greffer tôt, avant 10 ans.

Il y a 4 sortes de provenance du greffon :

- La fratrie
- Le donneur du fichier (le greffon peut être conservé durant 20 ans)
- Le sang du cordon ombilical, dans ce cas, il n'y a pas besoin de HLA identique
- La greffe parentale : greffe haplo-identique par don d'un des parents ou d'un frère

Il n'y a pas de différence de résultats entre les donneurs familiaux et les donneurs non apparentés, à condition qu'ils soient HLA identiques.

74% des greffes ont été faites après l'année 2 000

Les bénéfices sont :

- La correction de l'anémie

- L'élimination ensuite facile de la surcharge en fer
- La prévention du risque de leucémie et d'évolution vers un déficit immunitaire B

Les risques sont :

- Les complications de la greffe :
 - Aigues : toxicité du conditionnement (chimiothérapie préparatoire), infections, GVH aigue, décès
 - Chronique : GVH chronique

Rappel : La maladie du greffon contre l'hôte ou GVH (pour graft versus host disease) est une grave complication d'une greffe de cellules hématopoïétiques (fabriquées par la moelle osseuse). Elle se produit dans le cas d'une greffe allogénique : les cellules souches proviennent d'un donneur et non du receveur lui-même. Il en existe deux types : la GVH aigue et la GVH chronique. La GVH est due à une réaction immunitaire des lymphocytes T du donneur. Ceux-ci attaquent et détruisent les tissus du receveur dont l'organisme ne peut se défendre. La GVH est constante en cas de donneur du fichier (c'est une bonne chose dans le traitement des leucémies mais pas pour une maladie non maligne). On sait traiter les GVH aigues, la GVH chronique peut être invalidante. Après l'année 2 000, il n'y a eu aucun décès et aucune GVH sévère dans les greffes faites pour l'ADB.

- Les séquelles de la greffe
- L'augmentation du risque de cancer

La survie était de 91% en 2019, en 2022 elle est à 94%.

Il y a 100% de résultat avec un frère ou une sœur compatible comme donneur.

Pour les patients plus âgés, la greffe de moelle osseuse ne s'envisage que quand on n'a pas le choix : pour une aplasie médullaire ou une myélodysplasie ou leucémie. Pas pour le traitement de l'anémie en soi, car il y a trop de risques. Les risques augmentent avec l'âge.

Nouvelles perspectives thérapeutiques :

La thérapie génique

Collaboration en cours avec Juan A Buren de Madrid qui a traité les premiers patients atteints de l'anémie de Fanconi (proche de l'ABD) par thérapie génique : premier essai de thérapie génique pour une maladie de la moelle osseuse avec succès. La mise en place d'un consortium européen est envisagée.

Thérapie génique pour l'ABD :

EN FAVEUR

- Bonne évolution hématologique de rares patients révertants (individu qui a corrigé spontanément une mutation rétablissant ainsi une séquence normale de son gène

muté. La cellule (et le clone) résultante est un REVERTANT). L'hématopoïèse est alors corrigée.

- Absence de conditionnement (pas de chimiothérapie préparatoire) :
 - Risque toxique limité
 - Ne compromet pas l'avenir
 - Pas d'augmentation de risque de tumeurs solides, pas de GVHc
- ABD : on peut attendre que « ça prenne » et même une réponse partielle sera bénéfique.

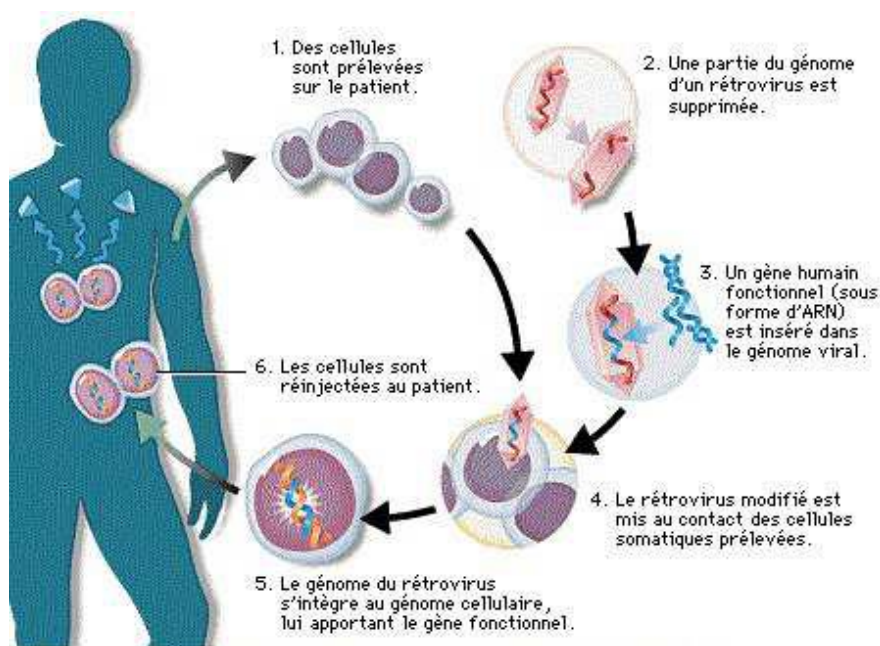
CONTRE

- Approche encore expérimentale
 - Restreinte à RPS19
 - Encore à un stade très précoce : pas raisonnable d'attendre si indication de greffe & bon donneur
- Quid du risque d'évolution leucémique ?

Principe :

La thérapie génique est une méthode consistant à introduire des acides nucléiques (ADN ou ARN) dans les cellules d'un organisme pour y corriger une anomalie, comme une mutation, à l'origine d'une pathologie. Il s'agit souvent d'apporter un gène normal et fonctionnel (transgène) dans une cellule où le gène présent est altéré.

Le principe est d'introduire dans le corps une cellule dont l'anomalie génétique a été corrigée, cette cellule va aller coloniser la moelle osseuse, se multiplier et l'envahir, corrigeant ainsi le trouble génétique. On retrouve alors la présence de deux populations cellulaires différentes sur le plan génétique. Un cas rare a été publié dans l'ABD, où il y a eu une correction spontanée de la mutation dans la moelle osseuse (=thérapie génique spontanée), cette cellule corrigée s'est multipliée et a envahi la moelle osseuse.



Les principales étapes de la thérapie génique

- Prélever des cellules souches dans la moelle osseuse. Ou le CD34+ (marqueur des cellules souches), par un prélèvement sanguin après stimulation de G-CSF (facteur de croissance hématopoïétique) et trié par cytophérèse.
- Corriger le génome de cette cellule en introduisant un gène RPS 19 normal par le biais d'un lentivirus (rétrovirus sur le schéma)
- Réinjecter la cellule au patient

Le souci soulevé par l'ABD par rapport à l'anémie de Fanconi, c'est que pour la maladie de Fanconi, le gène principalement responsable de la maladie est le gène FANCA dans 70% des cas, alors que pour l'ABD, il y a davantage de gènes responsables, celui de RPS 19, le plus fréquent, ne représente que 25% des cas. Une autre approche possible pour éviter cette restriction due au gène responsable, serait une thérapie génique augmentant le GATA1, un facteur de transcription des globules rouges, qui représente une approche plus universelle et permettrait de corriger tous les cas, quel que soit le gène responsable. Avec ou sans conditionnement de greffe (conditionnement par chimio forte).

On pourrait aussi proposer la thérapie génique à des patients plus âgés. Pour cela, nous avons le temps d'attendre chez les adultes.

C'est assez séduisant sur le papier, mais à ne pas oublier les quelques insuffisances :

- On ne corrige que l'anémie
- On ne corrige pas le risque de cancer
- Le risque leucémique n'est pas supprimé, mais pas non plus augmenté, au contraire de l'allogreffe.

Nous sommes actuellement à un stade pré-clinique, pour l'ABD. Pour le moment, nous pouvons démarrer des prélèvements médullaires, en cas d'anesthésie générale pour une autre pathologie, afin de l'envoyer à Madrid et permettre la poursuite de la recherche. Dans ce cas, il faut 25 à 30ml de moelle (alors qu'on ne prélève qu'1ml lors d'un myélogramme et 800ml quand on fait un don de moelle).

- **Donc, en cas d'anesthésie générale, pour une intervention chirurgicale quelconque, en CHU (pas en clinique), nous pouvons prévenir le Dr Thierry Leblanc pour organiser le prélèvement et le faire suivre à Madrid. Ils sont intéressés par le RPS 19, mais sont aussi preneurs de toutes les moelles.**

Pharmacologie :

Pour l'ABD le screening systématique de petites molécules est enfin devenu possible car il existe maintenant des modèles in vitro et animaux avec le zebrafish, petit poisson !



Avantage : pas d'a priori

Inconvénients :

- Composé actif in vitro : quid in vivo?

- molécules testées variables :

- Certains sont des médicaments déjà commercialisés
- D'autres sont des composés chimiques pouvant être très loin des qualités d'un médicament : il faut une longue période de mise au point avant le stade des essais cliniques

Essais thérapeutiques en cours :

- Avec le Trifluopérazine

Cette molécule est un antipsychotique de la famille des phénotiazines, non utilisé en France mais commercialisée aux USA. C'est un inhibiteur de la calmoduline. On obtient une amélioration de l'anémie dans les modèles in vitro et in vivo lors du screening sur le zebrafish rps19. Le critère d'inclusion à cet essai est d'être dépendant des transfusions. Mais il n'y a eu aucune publication sur ce médicament... L'essai a été arrêté en 2022.

- Avec l'Eltrombopag = Revolade 25mg : essai en phase 2

Cette molécule est un agoniste du récepteur à la TPO (ARTPO) donné dans le traitement de l'AM et du TPI (purpura thrombopénique idiopathique). Il y a un risque théorique de promotion tumorale induit par cette molécule. L'essai a été arrêté en 2022.

- L'équipe de Marcel Hibert

est aussi en train de tester la molécule SMER28 qui a pour cible la protéine kinase CDK8 (c'est une enzyme qui a pour rôle de réguler la transcription de l'ADN en ARN. Elle est, par ailleurs, très intéressante pour traiter le cancer). L'objectif est d'en faire une molécule plus active et sélective, non toxique pour qu'elle puisse être brevetée.

Le processus habituel de développement d'un médicament comporte 4 phases :

- Le stade de la recherche en université
- Le développement
- Les études cliniques afin d'évaluer la dose maximale tolérée
- La mise sur le marché

Le tout prend en moyenne 10 à 12 ans, quand il n'y a pas de problème.

Pour la molécule SMER28, on a réussi aujourd'hui à la rendre 400 fois plus active in vitro, il reste à prouver son activité in vivo et à évaluer sa toxicité. C'est un programme mis en route depuis 2-3 ans qui a déjà coûté 200 à 300.000 euros. Les chercheurs espèrent obtenir en 2022 son brevet pour ensuite la présenter à l'industrie pharmaceutique. A partir de ce moment-là, il faudra encore environ 8 ans et 500 millions d'euros pour arriver à la mise sur le marché.

Cette molécule intéresse aussi évidemment la recherche sur le cancer, mais Marcel Hibert espère pouvoir transférer une licence à une industrie pour l'ABD.

A noter : un glossaire va être mis en forme par une étudiante en communication scientifique sur la période de janvier à août 2022, listant tous les termes techniques se rapportant à l'ABD afin d'en permettre une meilleure compréhension par les patients et leur famille.

L'avancée en âge avec une ABD :

Peu de données cliniques sont disponibles et nous n'avons que peu de connaissances à ce sujet.

Il est cependant important d'avoir à l'esprit de dépister certains risques dus à l'avancée en âge :

- Dépister un déficit immunitaire par dosage des immunoglobulines, une fois par an. La vaccination contre le pneumocoque et le méningocoque est conseillée. En cas d'hypogammaglobulinémie, faire une perfusion d'immunoglobulines en sous-cutané chaque semaine.
- Au niveau hématologique :
 - Rechercher une atteinte des autres lignées : neutropénie, thrombopénie fréquentes mais rarement cliniques.
 - Un risque de rechute ou perte de réponse aux corticoïdes semble fréquent à partir de 40/50 ans, avec pour certains, la nécessité de revenir aux transfusions après une indépendance thérapeutique.
 - Risque d'évolution clonale en SMD (Syndrome Myélo Dysplasique = état préleucémique) ou LAM (Leucémie Aigue Myéloblastique). Ce risque nécessite un suivi régulier des NFS (prise de sang) tous les 3 mois en surveillant le taux de plaquettes (diminution) et un dépistage par myélogramme dont la fréquence reste à déterminer (tous les 12 à 24 mois ?) à partir de 45 ans. Piste d'avenir : dépistage sur biopsie liquide (recherche dans le sang de trace d'ADN tumoral avec anomalies, mutations, afin de détecter précocement un cancer)
- Risque de cancer : Les études montrent qu'il y aurait 5 fois plus de cancer chez le patient ABD que dans la population générale. L'incidence cumulée à 45 ans est de 13,7%. L'âge médian d'apparition du premier cancer est à 35 ans. Pour le moment, il n'est pas établi de corrélation entre un gène donné et un cancer donné.
 - Risque élevé de cancer du côlon et du rectum, mis en évidence par 2 rapports du registre US (Vlachos & al 2012 et 2018). Les facteurs de risques qui s'ajoutent sont une consommation élevée en viande et insuffisante en fibres (d'où l'importance d'une vie la plus saine possible : manger bio avec des fibres, le son d'avoine est une fibre parfaite). Il est actuellement préconisé de faire une coloscopie tous les 5 ans, à partir de l'âge de 25 ans ou au moindre signe digestif (sang dans les selles). L'hémocult régulier (recherche de sang dans les

selles, deux fois par an, auparavant préconisée) n'est plus considéré comme suffisant.

- Ostéosarcome = cancer de l'os qui se manifeste par des douleurs osseuses

La Procréation

Pour les hommes :

- Il y a le risque génétique de transmettre la maladie à l'enfant (50% de risque)
- Mais il n'y a pas d'hypo-fertilité rapportée

Pour les femmes :

- Risque génétique : 50% de risque de transmettre la maladie à l'enfant
- Grossesses difficiles avec :
 - Aggravation de l'anémie
 - Aggravation de la surcharge en fer
 - Risque de prématurité, RCIU (retard de croissance intra-utérin), MFIU (mort foetale intra-utérine),
 - Complications vasculo-placentaires

D'où l'importance d'anticiper le suivi de la grossesse qui doit se faire dans une maternité de niveau 3 après contact avec l'hématologue

Prise en charge par la Sécurité Sociale

L'anémie de Blackfan Diamond peut bénéficier d'une prise en charge à 100% dans le cadre des maladies de longue durée (ALD). La demande peut être faite par le médecin généraliste auprès du service médical de la Sécurité Sociale.